

Année 1910.

THÈSE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 27 janvier 1910 à 1 heure.

Par M. Charles-Léopold-Auguste NÈGRE

Né à Montpellier le 15 juin 1879.
Licencié ès Sciences naturelles,
Préparateur à l'Institut Pasteur.

QUELQUES RECHERCHES

SUR

LE CANCER SPONTANÉ ET LE CANCER EXPÉRIMENTAL DES SOURIS

Président : M. A. CHAUFFARD, professeur.

Juges : { MM. A. ROBIN, *professeur.*
QUÉNU, *professeur.*
LECÈNE, *agrégé.*

SCEAUX

IMPRIMERIE CHARAIRE

98-100, RUE HOUDAN, 98-100

—
1910

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie.....	NICOLAS.
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale.....	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	X...
Pathologie chirurgicale.....	DEJERINE.
Anatomie pathologique.....	LANNELONGUE.
Histologie.....	P MARIE.
Opérations et appareils.....	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	HARTMANN.
Thérapeutique.....	POUCHET.
Hygiène.....	GILBERT.
Médecine légale.....	CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	THOINOT.
Pathologie expérimentale et comparée.....	CHAUFFARD.
	ROGER.
	HAYEM.
Clinique médicale.....	DIEULAFOY.
	DEBOVE.
	LANDOUZY.
	HUTINEL.
Maladies des enfants.....	G. BALLET.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.....	DELBET.
Clinique chirurgicale.....	QUENU.
	RECLUS.
	SEGOND.
Clinique ophtalmologique.....	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	ALBARRAN.
	BAR.
Clinique d'accouchements.....	PINARD.
	RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique.....	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.....	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique.....	A. ROBIN.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	CUNEO.	LAUNOIS.	NOBECOURT.
BALTHAZARD.	DEMELIN.	LECENE.	OMBREDANNE.
BRANCA.	DESGREZ.	LEGUY.	POTOCKI.
BEZANÇON (F. rn.).	DUVAL (Pierre).	LENORMANT.	PROUST.
BRINDEAU.	GOSSET.	LOEPER.	RENON.
BROCA (André).	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
BRUMPT.	JEANNIN.	MAILLARD.	RIEFFEL.
CARNOT.	JEANSELME.	MARION.	SICARD.
CASTAIGNE.	JOUSSET (André).	MORESTIN.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LABB (Marcel).	MULON.	
COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR S. DAUTHEVILLE

Doyen de la Faculté des Sciences de l'Université de Montpellier.

A MON BEAU-PÈRE

MONSIEUR LE DOCTEUR F. CHARON.

A MON ONCLE

MONSIEUR LE DOCTEUR A. JALAGUIER,

Professeur agrégé à la Faculté de médecine,
Chirurgien des hôpitaux.

Souvenir affectueux et reconnaissant.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CHAUFFARD,

Professeur à la Faculté de médecine,
Médecin de l'hôpital Cochin.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BORREL,

De l'Institut Pasteur.

Hommage de profonde reconnaissance.

1891

1891

1891

1891

QUELQUES RECHERCHES

136

SUR

LE CANCER SPONTANÉ ET LE CANCER EXPÉRIMENTAL

DES SOURIS

L'étude du cancer est entrée dans la voie expérimentale le jour où, Morau, puis Jensen et Borrel, ont réussi à inoculer par greffe les tumeurs de souris. Depuis lors, les expériences se sont multipliées et le cancer expérimental de la souris a été l'objet d'un nombre considérable de travaux qui ont apporté des notions toutes nouvelles sur cette maladie.

Mais ce n'est là qu'un côté de la question. Le problème mystérieux de la naissance de la cellule cancéreuse reste toujours à élucider. Nous savons transplanter la tumeur d'une souris à une autre souris, en lui insérant sous la peau un petit fragment du tissu de cette tumeur, mais nous ne savons pas comment une cellule devient cancéreuse spontanément. Ce côté de la question est abandonné de parti pris par les partisans des théories cellulaires.

Sur les conseils de M. le docteur Borrel, que nous tenons à remercier pour tous les moyens qu'il a mis à notre disposition, nous avons orienté nos recherches vers le problème du cancer spontané, « dans la voie plus logique et plus entraînante d'une étiologie parasitaire (1) », voie dans laquelle il a été le premier à s'engager.

Nous avons pu aussi poursuivre quelques expériences sur le cancer expérimental et, en particulier, sur les transplantations des tumeurs.

Nous exposerons dans ce travail les quelques résultats que nous avons obtenus, dans la première partie au sujet du cancer spontané, dans la deuxième partie au sujet du cancer expérimental.

(1) D^r BORREL, *Le Problème du Cancer*.

I

QUELQUES RECHERCHES SUR L'ÉTIOLOGIE DU CANCER SPONTANÉ DE LA SOURIS

Un élevage de souris est, comme l'a montré M. le docteur Borrel, le meilleur moyen qui soit actuellement à notre disposition pour poursuivre des recherches étiologiques sur le cancer. Les statistiques sur les pays à cancer, sur les maisons à cancer, ne nous donnent que des renseignements imparfaits. Ils sont difficilement contrôlables, ils portent sur un très grand nombre d'années et sont, par conséquent, très lents à recueillir.

Dans un élevage de souris, comme celui de l'Institut Pasteur, trois mille souris environ, la population d'une petite ville, sont réunies dans un espace restreint. La vie d'une souris ne durant que 3 ou 4 ans, au plus, les observations portent sur une période de temps très limitée. Enfin et surtout, on peut faire varier les conditions de milieu, d'alimentation, et réaliser à volonté toutes les conditions d'infection possibles.

L'adénocarcinome des glandes sébacées ou des glandes mammaires, qui est la tumeur rencontrée le plus fréquemment chez les souris de Paris, est un cancer en tous points comparable au cancer humain, par sa constitution histologique, par son évolution, par ses généralisations métastatiques. Il est évident que les résultats qu'on obtiendra pour les tumeurs de la souris pourront mettre les chercheurs sur la voie de l'étiologie de certains cancers humains, qui lui sont analogues, tels que les cancers cutanés et les cancers du sein.

Nous rappellerons brièvement les diverses épidémies de cancer, qui ont été constatées dans les élevages de souris et qui ont donné l'idée aux expérimentateurs de réunir les souris en grand nombre pour étudier les conditions dans lesquelles se propage le cancer.

Parmi celles qui ont été publiées, signalons l'épidémie qui a été constatée en 1902 dans l'élevage en chambre d'une dame de la rue Saint-Martin (20 cas sur 200 souris en deux ans), l'épidémie qui s'est produite dans le laboratoire de M. Giard, à la Sorbonne, (7 cas de cancer sur 40 souris), dans le laboratoire de Lignières à Buenos-Aires (8 cas d'adénocarcinome en 3 mois et dans

une seule cage), dans l'élevage du sieur Robillard (plus de 40 cas de cancer spontané en 4 ans sur un nombre de souris très restreint), les épidémies rapportées par Michaëlis, par Loeb (3 cas de sarcome kystique de la glande thyroïde chez le rat, apparus à quelques mois de distance dans 3 cages voisines), par Gaylord (en 3 ans, 60 tumeurs qui ont apparu dans une cage de souris).

D'autres éleveurs n'ont, au contraire, jamais constaté de cas de cancer chez leurs souris. Ainsi, parmi ceux qui nous fournissent des souris à l'Institut Pasteur, ce sont toujours les mêmes qui nous apportent des tumeurs spontanées. D'autres n'en ont jamais.

M. Borrel a déjà constaté plusieurs épidémies dans son élevage, entre autres 5 cas survenus en quelques mois d'épithélioma pavimenteux de la mâchoire, qui a été étudié par Haaland, 5 cas de lymphome malin survenus en 2 ans (1903-04) dans la même cage, puis après disparition complète, 2 nouveaux cas, 2 ans après.

Il semble donc qu'il y a dans certains élevages une cause de contamination. Il s'agit de découvrir cette cause et de réaliser à volonté expérimentalement cette transmission du cancer.

C'est vers la solution de ce problème que se sont concentrés tous les efforts de M. Borrel. Nous avons pu poursuivre, sous sa direction, certaines expériences qu'il avait entreprises dans ce sens. Depuis deux ans, l'élevage de souris de l'Institut Pasteur est installé dans un local nouveau (3 pièces où sont disposés des cages et des bocalux et, à côté, une grande volière, où il a été possible de mettre des lots de souris en contact avec un sol souillé de déjections de différents animaux). Ce sont ces tentatives que nous allons exposer. Si elles n'ont pas donné de résultats positifs, elles permettront peut-être d'orienter les recherches dans une voie plus nettement déterminée en ce qui concerne l'étiologie de l'adénocarcinome de la souris.

ESSAIS D'INFECTION PAR INGESTION DE TISSU CANCÉREUX

Dans son travail de 1894, Morau relate des cas de tumeurs spontanées chez des souris nourries avec du tissu cancéreux de souris. Nous avons essayé d'infecter une cinquantaine de souris en leur faisant ingérer à plusieurs reprises des tumeurs de sou-

ris. D'autres lots de souris ont reçu, mêlées à leurs aliments, des tumeurs humaines (épithélioma de la langue, carcinomes du sein). Aucune de ces souris n'a présenté, dans la suite, de tumeur spontanée. On peut se demander si, dans les expériences de Morau, les tumeurs spontanées n'étaient pas dues à la contamination de l'élevage plutôt qu'à l'ingestion de tissu cancéreux par ces souris.

ESSAIS D'INFECTION PAR INGESTION D'EXCRÉMENTS DE SOURIS CANCÉREUSES ET DE DIVERS ANIMAUX

La fréquence des cancers dans les pays humides, dans les pays de culture maraîchère, la proportion énorme des cancers du tube digestif (60 0/0) peuvent faire penser à une contamination par les aliments. Les parasites qui sont dans l'intestin et pénètrent souvent dans la circulation et les organes, pourraient provoquer les tumeurs, soit par irritation cellulaire, soit par inoculation d'un virus.

Borrel a fait remarquer la fréquence des infections vermineuses chez les souris cancéreuses des élevages parisiens. L'étude histologique lui a permis de constater surtout dans les poumons, presque toujours au voisinage des nodules cancéreux, des fragments chitineux, débris de parasites ayant circulé dans l'organisme. Il a vu souvent aussi, dans divers organes de la souris, des nématodes entiers.

Dans plusieurs sarcomes du rat, on a trouvé au centre de la tumeur un cysticerque du *tœnia crassicola* du chat (observations de Borrel, de Regaud, de Bridré).

Brumpt a constaté plusieurs cas de tumeurs adénomateuses de l'intestin inoculées par des helminthes.

Dans les autopsies des souris à tumeur spontanée que nous avons pu faire, nous avons trouvé que 60 0/0 de ces souris avaient des *tœnias* dans l'intestin, alors que, dans notre élevage, les souris normales n'en ont que dans une proportion de 30 0/0 environ. Peut-être cela tient-il uniquement à ce que les souris cancéreuses cachectisées sont plus aptes que les autres à s'infecter de parasites.

Toutes ces observations nous ont engagé à essayer de transmettre le cancer aux souris, en leur faisant ingérer les excréments de

souris cancéreuses. Nous avons aussi tenté d'infecter d'autres lots de souris avec les déjections de divers animaux.

EXPÉRIENCE I. — 114 souris ont reçu pendant 4 mois les excréments d'un très grand nombre de souris à tumeurs spontanées. Résultat au bout d'un an : 2 tumeurs spontanées.

EXPÉRIENCE II. — 108 souris ont reçu pendant 4 mois des déjections de porcs, recueillies à l'abattoir. Résultat au bout d'un an : 1 tumeur spontanée.

EXPÉRIENCE III. — 108 souris ont reçu pendant 4 mois des excréments de chiens. Résultat au bout d'un an : 0 cas de cancer.

EXPÉRIENCE IV. — 108 souris ont reçu pendant 4 mois des excréments de chats, recueillis à la fourrière. Résultat au bout d'un an : 0 cas de cancer.

EXPÉRIENCE V. — 80 souris ont reçu le contenu intestinal de plusieurs chats atteints d'infections vermineuses (ascaris et ténias). Résultat au bout d'un an : 0 cas de cancer.

EXPÉRIENCE VI. — 120 souris ont séjourné pendant 6 mois (avril-octobre) dans des cages placées en plein air, sur un sol souillé avec des crottins de chevaux. Résultat au bout d'un an : 1 cas de cancer.

EXPÉRIENCE VII. — 120 souris ont séjourné pendant 6 mois (avril-octobre) dans des cages placées en plein air, sur un sol souillé avec des déjections de porcs. Résultat au bout d'un an : 0 cas de cancer.

EXPÉRIENCE VIII. — 120 souris ont séjourné pendant 6 mois (avril-octobre) dans des cages placées en plein air sur un sol souillé avec des excréments de chiens et de chats. Résultat au bout d'un an : 0 cas de cancer.

EXPÉRIENCE IX. — 80 souris ont reçu pendant 6 mois, comme eau de boisson, l'eau d'un bassin ayant filtré sur une terre souillée par des déjections d'animaux cancéreux et non cancéreux. Résultat au bout d'un an : 0 cas de cancer.

Toutes ces expériences négatives ne sont pas, semble-t-il, en ce qui concerne l'adénocarcinome de la souris, en faveur d'une infection se faisant par le tube digestif. Ni l'ingestion d'excré-

ments de souris cancéreuses, ni l'ingestion de parasites intestinaux de la souris et d'autres animaux, n'a, dans nos expériences, augmenté la proportion des cas de tumeurs spontanées.

SPIRILLES DE LA SOURIS ET TUMEURS SPONTANÉES

Les infections à spirilles sont fréquentes chez les souris cancéreuses. Borrel a constaté, dès 1905, la présence de spirilles dans les tumeurs non ulcérées de la souris : 1^o spirilles très nombreux, rigides, à spires longues dans une tumeur provenant du laboratoire d'Ehrlich; 2^o spirilles moins nombreux, courts, fins, à spires serrées (3 à 6) dans des tumeurs spontanées d'origine parisienne.

Wenyon a observé une spirillose chez des souris infectées par *trypanosoma dimorphon*. Ce spirille, qu'il a appelé *spirochoeta muris*, est identique à la forme courte que Borrel a décrite dans les tumeurs parisiennes. Wenyon a inoculé avec succès ce spirille à la souris et aux jeunes rats. L'infection est légère. L'incubation dure 5 à 6 jours; augmentation du nombre des parasites jusqu'au dixième jour (5 ou 6 par champ), puis décroissance. Les parasites persistent plusieurs mois. Les souris ne sont pas malades. Wenyon ne croit pas que ce spirille vienne de l'intestin. Il ne l'a pas retrouvé dans l'intestin des souris infectées, et il n'a pas réussi à communiquer la maladie par l'inoculation de ce contenu intestinal. Il a retrouvé des spirilles dans les poux qui vivaient sur les souris infectées, mais il n'a pas pu établir expérimentalement leur rôle dans la propagation de la maladie.

Breidl et Kinghorn n'ont pas réussi non plus à transmettre l'infection au moyen de poux ou de puces.

Gaylord a trouvé aussi des spirilles : 1^o dans 4 tumeurs Jensen de transplantation; 2^o dans 3 tumeurs transplantées dites de Springfield; 3^o dans 9 tumeurs transplantées dites de Brooklyn; 4^o dans 10 cancers primitifs de souris. Il les trouve plus nombreux dans les tumeurs les plus virulentes et il pense que si l'on trouve régulièrement ce spirochète dans les cancers, il sera au cancer ce que le *spirochoeta pallida* est à la syphilis.

Dans un travail ultérieur, Gaylord dit que, depuis 2 ans, il s'est mis à examiner toutes les souris atteintes de cancer primitif; sur 48 souris, 40 avaient des spirochètes. Chez des souris saines, provenant des mêmes localités que les cancéreuses, il a

trouvé les mêmes spirochètes dans le sang circulant, dans la proportion de 70 0/0 des cas.

Gaylord revient donc sur la conclusion de son premier travail, et il pense que le spirochète n'a rien à voir avec l'apparition des tumeurs spontanées et que sa fréquence chez les souris normales suffit à expliquer sa présence chez les cancéreuses.

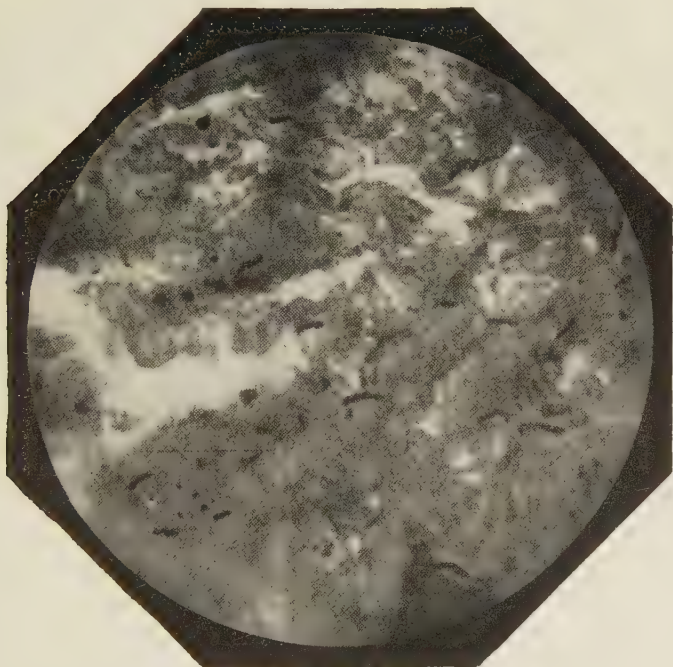


Fig. 1. — Spirilles de la souris dans le stroma de la tumeur B.
Imprégnation au nitrate d'argent.

Tyzzer, au cours de ses recherches sur les tumeurs spontanées, n'a pas trouvé de spirochètes dans le lymphosarcome, mais il en a trouvé dans la tumeur d'une souris valseuse et dans le stroma d'une tumeur Jensen inoculée.

Chez les souris à tumeur spontanée que nous avons examinées à ce point de vue, nous en avons trouvé une proportion de 20 0/0 ayant des spirilles dans le sang. Ce spirille est celui décrit par Wenyon. On le trouve aussi chez des souris non cancéreuses.

Dans les 5 tumeurs que nous transplantons, toutes adénocarcinomes de la souris d'origine parisienne, nous en avons deux, la tumeur B et la tumeur dite Van Eckhoven, qui à l'origine étaient infectées par des spirilles. Dans les passages successifs de ces deux tumeurs, les spirilles ont continué à être inoculés avec le tissu cancéreux. L'inoculation réussit à coup sûr par l'introduction d'un petit fragment de tissu cancéreux sous la peau. Même si la tumeur ne prend pas, la souris présente des spirilles dans le sang. La virulence de ces parasites ne paraît pas augmentée par ces passages répétés. Ils apparaissent toujours dans le sang 5 à 6 jours après l'inoculation, comme l'avait remarqué Wenyon. L'infection atteint son apogée dans les premiers jours, 10 à 15 jours après l'inoculation, mais même à ce moment les spirilles ne dépassent jamais 5 à 6 par champ. Nous avons constaté qu'ils avaient toujours disparu 3 mois après l'inoculation. Comme les passages des tumeurs se font à peu près tous les mois, les spirilles sont donc toujours inoculés avec la tumeur.

Nous avons vu aussi que les souris qui avaient été infectées étaient immunisées contre une deuxième inoculation de spirilles. Nous n'avons pas réussi à réaliser la transmission de l'infection par les puces, ni par les punaises.

Gaylord, ayant remarqué que les spirilles sont plus nombreux dans les tumeurs les plus virulentes, nous avons cherché si on pouvait augmenter la virulence d'une tumeur, passant avec un pourcentage faible, en l'inoculant à des souris spirillées. Nous avons constaté qu'il n'y avait aucune différence, au point de vue des succès, entre les souris normales et les souris spirillées.

Mais, s'il n'y a pas de relation entre les spirilles et la virulence d'une tumeur, n'y en a-t-il pas au point de vue étiologique entre les spirilles et le cancer? La présence si fréquente des spirilles chez les souris à tumeur spontanée ne peut-elle pas faire penser à une influence prédisposante de l'infection à spirilles sur le cancer? C'est ce que nous avons recherché en inoculant un très grand nombre de souris avec des spirilles, et en les conservant dans les mêmes conditions que des souris témoins non inoculées, pour voir si les souris spirillées ne deviendraient pas cancéreuses dans une plus forte proportion.

SOURIS INOCULÉES AVEC LES SPIRILLES

SOURIS TÉMOINS

96 SOURIS

288 SOURIS

inoculées avec des spirilles le 18 juin 1908.

1 tumeur de l'aîne..... le 17 oct. 1908.	1 tum. de l'aîne, le 19 janv. 1909.
1 tumeur du cou..... le 2 nov. 1908.	
1 tumeur de la vulve..... le 6 janv. 1909.	
1 tumeur de l'aîne..... le 19 janv. 1909.	
1 tumeur de l'aîne..... le 19 janv. 1909.	
Total des tumeurs spontanées : 5.	Total des tumeurs spontanées : 1.

48 SOURIS INOCULÉES

104 SOURIS

avec des spirilles le 15 février 1909.

1 tumeur de la jambe, le 25 mars 1909.	1 tumeur de la vulve, le 5 mai 1909.
1 tumeur du cou..... le 15 mai 1909.	
Total des tumeurs spontanées : 2.	Total des tumeurs spontanées : 1.

90 SOURIS INOCULÉES

MÈMES TÉMOINS

avec des spirilles le 27 février 1909.

1 tumeur de l'aîne... le 25 mars 1909.	
1 tumeur de l'aîne... le 23 mai 1909.	
1 tumeur de l'aîne... le 13 mai 1909.	
Total des tumeurs spontanées : 3.	
Total général des tumeurs spontanées, des souris inoculées avec des spi- rilles : 10.	Total général des tumeurs : 2.
Total des souris à spirilles : 234.	Total des souris témoins : 392.
Proportion des cancers : 4,2%.	Proportion des cancers : 0,5%.

Il résulte de ces inoculations que l'infection à spirilles des souris paraît avoir une action favorisante sur le développement du cancer. En pathologie humaine, les relations de la syphilis et du cancer sont connues depuis longtemps. Chez la souris la spirillose serait donc aux tumeurs spontanées ce que la syphilis est au cancer chez l'homme. Pour le moment, il n'y a pas lieu d'attribuer un rôle plus important aux spirilles dans le cancer de la souris, étant donné qu'on ne les rencontre pas dans toutes les tumeurs spontanées.

Il faut se rendre compte cependant d'après nos expériences que, si on ne rencontre pas des spirilles chez toutes les souris cancéreuses, ils ont pu exister tout de même chez certaines et favoriser ainsi l'apparition du cancer. Parmi les souris que nous avons inoculées avec des spirilles, 4 en avaient encore au moment de l'apparition de la tumeur spontanée et 6 n'en avaient plus. Les spirilles disparaissent environ 3 mois après l'inoculation. D'après le tableau précédent, on peut voir que 4 tumeurs seulement ont apparu dans les trois premiers mois après l'inocula-

tion. Pour les six tumeurs qui ont pris naissance plus tard, on n'aurait pas pu établir de relation entre elles et les spirilles, si on n'avait pas su que ces souris avaient été spirillées antérieurement.

Nous pensons donc que la spirillose peut prédisposer les souris au cancer.

ETUDE AU POINT DE VUE ÉTIOLOGIQUE DES TUMEURS SPONTANÉES QUI ONT PRIS NAISSANCE DANS L'ÉLEVAGE.

Si nous ne comptons pas les souris qui ont servi à toutes les expériences précédentes, nous avons eu par année dans l'élevage une moyenne de 2,000 à 2,500 souris. Ces souris, placées dans des cages ou dans des bocal par 8 ou 10 femelles pour 1 mâle, ont présenté des tumeurs spontanées. Voyons si nous pouvons retirer quelques renseignements de leur étude au point de vue étiologique.

D'octobre 1907 à octobre 1908, nous avons eu dans l'élevage 17 cas de cancer sur 2,500 souris, soit 0,6 0/0.

D'octobre 1908 à octobre 1909, nous avons eu 36 cas sur 1,800 souris, soit 2 0/0.

Dans l'espace de 2 ans, les cas de cancer ont donc augmenté dans l'élevage dans une proportion notable.

Ce fait seul a sa valeur.

Si les cas de cancer augmentent dans un élevage, à mesure qu'on y entretient des souris cancéreuses, on pourra en conclure que la transmission de la maladie se fait de souris à souris, ou qu'elle est due en tout cas à une cause extérieure qui étend son influence dans l'élevage.

Nous avons observé beaucoup plus de cas isolés que de cas survenant à la fois ou les uns après les autres, dans un même bocal ou dans une même cage. Cela tient probablement aux conditions multiples qui doivent être réalisées pour qu'un cancer puisse se produire.

Il faut donc attacher une grande importance à la statistique par année d'un élevage cancéreux. Si, les conditions restant les mêmes, la proportion des cas de cancer augmente progressivement, ce sera un argument en faveur de la théorie parasitaire.

Nous ne pouvons encore rien conclure d'une observation qui

ne porte que sur 2 années, mais nous devons cependant faire remarquer combien la proportion des cas de cancer de l'élevage de Borrel est plus élevée que celle donnée par Bashford. En 4 ans, sur 100,000 souris examinées, il a trouvé 28 carcinomes de la mamelle, soit 1 cas de cancer par 3,500 souris, ce qui fait une proportion de 0,03 pour 1,000.

TUMEURS SPONTANÉES DE LA SOURIS, ADÉNOCARCINOMES

	1907-1908		1908-1909'		TOTAL par mois.
	Ayant pris naissance dans l'élevage.	Apportées au laboratoire.	Ayant pris naissance dans l'élevage.	Apportées au laboratoire.	
Octobre	2	0	6	3	11
Novembre	1	0	2	2	5
Décembre	0	0	0	2	2
Janvier.....	0	0	5	0	5
Février.....	0	1	0	0	1
Mars.....	2	1	4	3	10
Avril.....	2	2	2	1	7
Mai.....	3	3	6	0	12
Juin.....	0	3	5	3	8
Juillet.....	3	1	2	0	6
Août.....	3	0	1	0	4
Septembre.....	1	0	3	0	4
	17		36		

Dans l'élevage de l'Institut Pasteur, nous avons eu en 1907-1908 une proportion de cas d'adénocarcinome de 0,6 0/0 et en 1908-1909 de 2 0/0, ce qui fait pour ces 2 années une proportion de plus de 1 0/0, c'est-à-dire de plus de 10 0/00.

L'adénocarcinome siégeait dans une proportion de 54 0/0 à l'aîne, de 15 0/0 à l'aisselle, de 9 0/0 à la nuque, de 7 0/0 à la vulve, de 11 0/0 au cou, de 4 0/0 à divers autres endroits.

Ainsi, les deux régions privilégiées au point de vue du cancer sont l'aîne et l'aisselle. Il est intéressant de noter que ce sont les

parties du corps où se rassemblent de préférence les ecto-parasites.

* | Comme le montre le tableau ci-dessus, donnant la répartition par mois des tumeurs spontanées, apparues dans l'élevage et apportées au laboratoire, les cas d'adénocarcinome paraissent plus fréquents au printemps et en automne, dans les deux saisons où la pullulation des parasites atteint son apogée.

* Au point de vue de la répartition des cas de cancer dans les cages, nous avons eu, sur 53 cas, 38 cas isolés et les autres 15 cas réunis par 2, par 3 ou plus.

Voici l'histoire des cas qui nous paraissent les plus intéressants, au point de vue de la contagiosité :

1^o Une tumeur spontanée de l'aine apparaît chez une femelle d'un bocal de 11 souris dont 1 mâle. Les souris sont vieilles. La souris à tumeur meurt le 23 mars 1909. La tumeur est prélevée pour l'examen histologique et la peau de la souris est laissée dans le bocal. L'examen montre que la tumeur est un adénocarcinome.

Quelques jours après, le mâle présente une tumeur du cou. Il est sacrifié. Adénocarcinome.

Le 1^{er} avril 1909, on constate une nouvelle tumeur chez une femelle, à l'aisselle gauche. Elle est opérée et replacée dans le bocal. La tumeur est un kyste.

Le 27 mai 1909, on constate chez une femelle une nouvelle tumeur spontanée à l'aine droite. Elle est opérée et replacée dans le bocal. Adénocarcinome.

Total : 3 cancers et 1 kyste sur 11 souris en 3 mois.

2^o Trois vieilles cages en bois placées les unes sur les autres reçoivent le 2 octobre 1908, la supérieure (cage n^o I) : 26 souris d'origine Pionier dont une a une tumeur de l'aine; la cage n^o II reçoit 15 vieilles souris; l'inférieure (cage n^o III) reçoit 12 souris.

Le 17 octobre, 2 nouvelles souris ont une tumeur : une dans la cage n^o I, l'autre dans la cage n^o II.

Le 25 octobre, la souris à tumeur spontanée primitive meurt. On replace sa peau dans la cage après l'autopsie.

Le 13 novembre, une nouvelle tumeur (adénocarcinome de l'aisselle gauche) chez une femelle de la cage n^o I. Le même jour, on constate une tumeur de la nuque et une tumeur double de la nuque et de l'aine chez deux femelles de la cage n^o III.

Le 16 mars 1909, on trouve 2 cas de lymphosarcome dans la cage n° 1 et une tumeur de la nuque (kyste) chez une femelle de la cage III.

Au total : 7 cas de cancer dont 5 adénocarcinomes et 2 lymphosarcomes en 5 mois.

Il faut remarquer que tous ces cas, d'apparence contagieuse, se sont produits dans des cages ou dans des bocaux où on avait laissé les peaux des souris cancéreuses avec tous les ectoparasites qu'elles portaient, ou dans de vieilles cages en bois fissurées, favorables à la pullulation de ces parasites. Ces constatations viendraient par conséquent à l'appui des idées de Borrel sur le rôle des acariens dans la naissance du cancer.

Il a montré le rôle des acariens dans les lésions de l'oreille chez le rat. Dans un lymphosarcome de la vulve chez la chienne, il a vu d'innombrables formes de développement d'un acarien de l'ordre des Simonides, logées dans les conduits glandulaires et dans les follicules des poils. Depuis, il a trouvé des quantités de *Demodex* dans les follicules pileux avoisinant les cancers cutanés et même dans le tissu néoplasique. Il les a retrouvés aussi dans les glandes superficielles du mamelon dans des cas de cancer du sein et jusque dans les conduits galactophores. Dans les adénocarcinomes de la souris, il a constaté des acariens dans les conduits glandulaires dilatés qui établissent comme une communication entre le cancer et l'extérieur.

Il nous semble que les quelques observations que nous avons faites sont en faveur de l'hypothèse de Borrel sur le rôle probable des ectoparasites dans la propagation des tumeurs de la souris.

1° Echec dans les essais d'infection par le tube digestif;

2° Prédominance des cas d'adénocarcinome à l'aîne et à l'aiselle (54 0/0 et 15 0/0) dans les deux régions où les ectoparasites sont en plus grande quantité;

3° Prédominance des cas de cancer à l'automne et au printemps, aux deux époques où la pullulation des parasites atteint son apogée.

Nous avons établi enfin que l'infection à spirilles prédispose les souris au cancer spontané.

II

QUELQUES RECHERCHES SUR LE CANCER EXPÉRIMENTAL

INOCULATIONS DE TUMEURS SPONTANÉES

Les tumeurs, que nous avons examinées, se sont réparties dans la proportion suivante : 88 0/0 d'adénocarcinomes, 12 0/0 de lymphosarcomes. Nous n'avons jamais rencontré d'autres espèces de tumeurs.

Chez les souris à adénocarcinomes, sur 19 dont les poumons ont été examinés microscopiquement en entier, nous avons trouvé des métastases dans 5 cas, ce qui fait une proportion de 26 0/0. Ehrlich les a rencontrées dans les carcinomes de souris dans une proportion de 38 0/0.

Sur 223 souris inoculées avec 15 tumeurs spontanées, 13 tumeurs ont poussé, provenant de 7 tumeurs spontanées diffuses. La proportion des succès a été de 5 0/0. Les inoculations ont toujours été faites au trocart. Ehrlich a obtenu 10 0/0 de succès et Bashford 3,2 0/0.

Parmi les tumeurs spontanées qui n'avaient pas de métastases, il y a eu 50 0/0 de succès. Parmi celles qui en avaient, il y a eu 40 0/0 de succès. Il ne paraît donc pas y avoir de relation entre la présence de métastases et la virulence de la tumeur. (Nous entendons par virulence d'une tumeur la facilité plus ou moins grande avec laquelle cette tumeur se développe dans l'organisme de la souris à laquelle on l'inocule.)

La virulence paraît plutôt liée à la rapidité de croissance de la tumeur spontanée primitive. Les tumeurs qui paraissent le plus virulentes sont aussi celles qui s'attaquent à l'organisme en plusieurs points différents. Comme on peut le voir dans les tableaux ci-contre, qui donnent les passages des tumeurs depuis la 1^{re} inoculation, toutes ces tumeurs s'étaient développées rapidement ou avaient atteint un gros volume comme la tumeur Van Eckhoven; la tumeur n° II était double, la tumeur Vallin quintuple.

INOCULATIONS DES TUMEURS SPONTANÉES

TUMEURS	POUMONS	INOCULATIONS	RÉSULTAT
Adénocarcinome hémorragique double aine et mamelle.....	Pas de métastases.	40 souris.	2 tumeurs.
Ad. carc. du cou.....	— —	10 —	0 —
Ad. carc. de l'aine.....	Métastases.	6 —	0 —
Ad. carc. du cou.....	Pas de métastases.		
Ad. carc. de l'aine.....	— —		
Ad. carc. du dos.....	Métastases.	10 —	0 —
Ad. carc. de l'aine.....	—	12 —	1 —
Ad. carc. de l'aine... ..	Pas de métastases.		
Ad. carc. hémorragique du cou.....	— —	12 —	2 —
Ad. carc. du cou.....	— —	15 —	0 —
Ad. carc. aine, aisselle, abdomen.....	Métastases.	14	3 —
Ad. carc. du cou.....	Pas de métastases.	15 —	2 —
Ad. carc. de l'aine.....	— —	20 —	2 —
Ad. carc. de l'aine.....	— —	20 —	1 —
Ad. carc. de la vulve...	— —	16 —	0 —
Ad. carc. de l'aine.....	Métastases.	10 —	0 —
Ad. carc. double-aine et aisselle.....	Pas de métastases.	13 —	0 —
Ad. carc. de la vulve...	— —	10 —	0 —
A. carc. de l'aine.....	— —		

PASSAGES DES TUMEURS

Tumeur n° II.

Tumeur spontanée hémorragique de la mamelle et de l'aine.

Adénocarcinome.

30 novembre 1907.....	40 souris.	2 tumeurs.
18 janvier 1908.....	16 —	1 —
28 février 1908.....	15 —	2 —
20 mars 1908.....	13 —	2 —
7 avril 1908.....	14 —	3 —
22 mai 1908.....	8 —	1 —
17 juin 1908.....	12 —	3 —
10 juillet 1908.....	12 —	4 —

13 août 1908.....	18	souris.	4	tumeurs.
12 septembre 1908.....	14	—	6	—
11 octobre 1908.....	14	—	4	—
20 novembre 1908.....	13	—	3	—
29 décembre 1908.....	12	—	5	—
30 janvier 1909.....	12	—	6	—
29 mars 1909.....	12	—	6	—
21 avril 1909.....	10	—	6	—
24 mai 1909.....	10	—	6	—
24 juin 1909.....	10	—	5	—
12 juillet 1909.....	10	—	6	—
27 août 1909.....	10	—	7	—
30 septembre 1909.....	10	—	8	—

Tumeur d'origine Van Eckhoven.

Tumeur de la nuque de la grosseur d'une mandarine.
Adénocarcinome.

30 août 1908.....	15	souris.	2	tumeurs.
27 novembre 1908.....	17	—	3	—
29 décembre 1908.....	12	—	5	—
30 janvier 1909.....	12	—	2	—
12 mars 1909.....	16	—	2	—
22 avril 1909.....	12	—	2	—
22 mai 1909.....	10	—	5	—
27 juin 1909.....	12	—	8	—
12 juillet 1909.....	10	—	7	—
27 août 1909.....	10	—	7	—
9 octobre 1909.....	10	—	9	—

Tumeur d'origine Vallin.

21 août 1908.....	14	souris.	3	tumeurs.
28 novembre 1908.....	12	—	3	—
9 janvier 1909.....	15	—	5	—
5 février 1909.....	12	—	4	—
22 avril 1909.....	10	—	4	—
24 mai 1909.....	10	—	4	—
27 juin 1909.....	10	—	6	—
12 juillet 1909.....	10	—	6	—
26 août 1909.....	10	—	8	—
8 octobre 1909.....	10	—	10	—

Tumeur d'origine Pionier (n° 22).

Tumeur de l'aisselle, de consistance très dure. La souris est morte quelques jours après son arrivée au laboratoire. La tumeur avait atteint la dimension d'une amande. Adénocarcinome.

25 octobre 1908.....	20	souris.	1	tumeur.
24 janvier 1909.....	12	—	1	—
28 mars 1909.....	12	—	2	—
22 mai 1909.....	10	—	2	—
23 juin 1909.....	10	—	1	—
12 juillet 1909.....	10	—	2	—
26 août 1909.....	10	—	3	—
10 octobre 1909.....	10	—	5	—

Tumeur n° 14.

Tumeur de l'aîne constatée le 5 mai 1908, chez une souris de l'élevage. Sacrifiée le 8 juillet 1908. Tumeur aussi grosse que le corps. Adénocarcinome.

8 juillet 1908.....	12 souris.	1 tumeur.
2 septembre 1908.....	10 —	1 —
10 octobre 1908.....	16 —	0 —

Tumeur n° 16.

Tumeur du cou d'origine Claisse, apportée le 29 mai 1908 (gros seur d'un pois) morte le 6 juin 1908 (gros seur d'une fève). Tumeur hémorragique. Adénocarcinome.

6 juin 1908.....	10 souris.	1 tumeur.
12 septembre 1908.....	14 —	2 —
1 ^{er} octobre 1908.....	15 —	0 —

Tumeur n° 21.

Tumeur de l'aîne constatée le 17 octobre 1908, chez une souris de l'élevage (gros seur d'un pois) et sacrifiée le 23 octobre 1908 (gros seur d'une noisette). Adénocarcinome.

23 octobre 1908.....	20 souris.	2 tumeurs.
2 décembre 1908.....	20 —	1 —
16 janvier 1909.....	12 —	1 —
30 mars 1909.....	12 —	0 —

Au début des passages, il y a toujours une période préliminaire pendant laquelle la tumeur se laisse difficilement transplanter. Cette période d'acclimatement dure plus ou moins longtemps suivant la tumeur. Peu à peu, à mesure que les passages se répètent, les succès deviennent plus nombreux et finissent par atteindre une proportion qui devient à peu près fixe pour chaque tumeur.

Dans la période de début, la période d'acclimatement, il arrive souvent qu'un des passages échoue. Nous avons perdu ainsi 2 tumeurs au 3^{me} passage et 2 au 4^{me}. Il est possible qu'il y ait des fluctuations dans la virulence d'une tumeur, comme le pensent Bashford, Murray et Bowden. Mais il nous semble que ces succès doivent être attribués moins à la tumeur qu'à l'organisme des souris inoculées. Nous avons vu, à plusieurs reprises, une des souris inoculées au dernier passage présenter un nodule qui s'est développé comme si la tumeur allait pousser : il a atteint le volume d'une noisette, puis subitement son développement s'est arrêté et il s'est résorbé. Tout se passe comme si les cellules cancéreuses avaient fait l'effort de croître et comme si elles n'avaient pas trouvé sur cette souris les conditions nécessaires à leur développement. La virulence d'une tumeur, autrement dit,

le succès de la transplantation dans la greffe cancéreuse est une chose toute relative. Elle dépend non seulement de la tumeur mais de l'organisme inoculé.

INFLUENCE DES RÉGIMES ALIMENTAIRES SALINS SUR LE DÉVELOPPEMENT DES TUMEURS

Un simple petit changement, dans l'organisme de la souris (différence d'âge, différence d'alimentation) suffit probablement à empêcher la greffe, au moment où elle s'opère encore difficilement.

Bashford, Murray et Cramer ont reconnu que les souris jeunes sont plus favorables aux transplantations. Entre des souris de 7 semaines et des souris de 1 an, il y aurait jusqu'à 60 0 0 de différence, à l'avantage des jeunes.

On observe des variations semblables si on inocule une tumeur, acclimatée aux souris d'un pays, aux souris d'un pays différent. Michaëlis a constaté que les souris de Berlin étaient réfractaires à la tumeur Jensen, tandis que les souris danoises donnaient 70 à 80 0/0 de succès.

Borrel et Haaland, inoculant cette même tumeur à des souris parisiennes, n'ont eu au début qu'un faible pourcentage. Il s'est amélioré, mais n'a jamais dépassé 30 à 40 0/0.

Dans une série d'expériences, Haaland a inoculé le sarcome d'Ehrlich à des souris de divers pays. Voici les résultats de ses expériences :

128 souris de Berlin	ont donné	124 tumeurs	97 0 0 de succès.
43 — Hambourg	—	34 —	24 0 0 —
16 — Copenhague	—	0 —	0 —
6 — Christiania	—	0 —	0 —
15 — Christiania	—	0 —	0 —

Haaland a remarqué que, même chez les souris réfractaires, on observe dans les premiers jours, après l'inoculation, un début de croissance de la tumeur, puis au bout de quelque temps le développement de la tumeur s'arrête et celle-ci se résorbe.

Haaland a vu aussi que les souris de Berlin, très sensibles au sarcome d'Ehrlich, sont devenues après plusieurs mois de séjour en Norvège relativement réfractaires vis-à-vis de cette tumeur.

Comme l'a écrit Borrel, toutes les expériences concordent pour montrer que des modifications très délicates dans l'organisme

de la souris, peut-être dues au régime alimentaire, solide ou liquide, peuvent avoir une très grande influence sur le sort de la greffe cancéreuse.

Nous nous sommes donc proposés de rechercher le mécanisme de ces variations en voyant si des souris cancéreuses soumises à un régime alimentaire déterminé ne donneraient pas des tumeurs plus difficilement inoculables à des souris soumises à un régime différent et plus facilement inoculables à des souris soumises au même régime.

Nous avons varié l'alimentation en donnant tous les deux jours environ aux divers groupes de souris, de même âge et de même origine, du pain trempé dans les solutions à 5 0/00 des différents sels. Pour le chlorure de baryum seulement la dose a été réduite à 2,5 0/00 à cause de sa toxicité.

1. — *Inoculation de la tumeur B aux divers groupes de souris soumises aux régimes salins pendant 4 mois avant l'inoculation.*

Résultats au bout d'un mois.

$\frac{1}{4}$	souris	soumises	au	régime	KCl	$\frac{1}{4}$	tumeur	sur	$\frac{1}{4}$
$\frac{1}{4}$	—	—	—	—	NaCl	2	—	—	$\frac{1}{4}$
$\frac{1}{4}$	—	—	—	—	SrCl ²	1	—	—	$\frac{1}{4}$
$\frac{1}{4}$	—	—	—	—	CaCl ²	1	—	—	$\frac{1}{4}$
$\frac{1}{4}$	—	—	—	—	MnCl ²	2	—	—	$\frac{1}{4}$
$\frac{1}{4}$	—	normales				3	—	—	$\frac{1}{4}$

D'après les expériences précédentes, on voit que la tumeur B ne passe plus qu'avec un pourcentage inférieur au pourcentage habituel, quand on l'inocule, non plus à des souris normales, mais à des souris soumises à un régime salin déterminé depuis quelques mois. L'ingestion suivie d'un chlorure suffit à provoquer dans l'organisme de la souris des modifications biochimiques dont nous ignorons la nature, mais qui ont un résultat certain : cette souris devient moins sensible à la greffe d'une tumeur qui passait sur des souris de même âge et de même origine et qui recevaient la même nourriture, moins le sel en question.

Ainsi peut s'expliquer que la tumeur Jensen qui passait sur les souris danoises avec un pourcentage de 70 à 80 0/0 ne passe plus sur les souris de Berlin ou de Paris qu'avec un pourcentage beaucoup plus faible. Des modifications très minimes dans la composition des matières alimentaires, dans les sels dissous dans

l'eau de boisson suffisent, d'après nos expériences, à expliquer ces variations.

II. — *Acclimatement de la tumeur B à un sel déterminé.*

Puisqu'une tumeur transplantée sur les souris d'un pays différent de son pays d'origine arrive à s'habituer à ces nouvelles souris et que peu à peu les succès de transplantation augmentent, nous avons essayé de voir :

A. Si de même la tumeur pouvait s'acclimater à un sel déterminé;

B. Si une tumeur, une fois acclimatée à un sel déterminé, se laisserait plus difficilement transplanter sur des souris alimentées avec des sels différents.

A. Pour acclimater la tumeur B à un sel, nous l'avons d'abord inoculée à des souris qui ont été alimentées avec ce sel à partir du moment de l'inoculation. Au second passage les souris inoculées recevaient le sel dans leur nourriture depuis plus longtemps, et ainsi de suite jusqu'à une alimentation qui durait depuis plus de 3 mois.

Nous avons ainsi créé des races différentes de tumeurs : tumeur K, tumeur Na, etc.

Nous avons vu que certains de ces chlorures avaient une influence empêchante sur le développement des tumeurs beaucoup plus marquée que d'autres. Parmi ceux dont nous nous sommes servi, ce sont le chlorure de sodium et surtout le chlorure de baryum. D'après les tableaux ci-joints, on peut voir que les premiers passages sont très difficiles sur les souris alimentées avec ces sels. Sur 5 souris inoculées, une seule tumeur se développe. Chez les autres souris, tout comme dans les expériences d'Haaland, un petit nodule apparaît sous la peau quelques jours après l'inoculation. Il augmente, puis subitement sa croissance s'arrête et il se résorbe. Même la tumeur qui se développe croît lentement et n'atteint pas un volume considérable. Cependant la tumeur B est arrivée à s'acclimater à ces sels, puisque, d'après les tableaux, on peut voir qu'avec le nombre des passages, le pourcentage des succès et les dimensions des tumeurs augmentent.

La tumeur B peut donc s'adapter peu à peu aux divers régimes salins qui au début des passages gênent son développement

II. — PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

Inoculation avec tumeur B passant sur souris KCl depuis le 15 décembre 1907, le 4 avril 1908.				Inoculation avec tumeur B passant sur souris NaCl depuis le 15 décembre 1907, le 6 avril 1908.				Inoculation avec tumeur B passant sur souris MnCl ¹ depuis le 15 décembre 1907, le 9 mai 1908			
4	souris	KCl	depuis le 5 déc. 07, 2 tum. sur 4	4	souris	NaCl	depuis le 5 déc. 07, 2 tum. sur 4	4	souris	MnCl ²	depuis le 1 ^{er} mars 08, 3 tum. sur 4
4	—	NaCl	— 1 — — 4	4	—	KCl	— 0 — — 4	4	—	KCl	— 0 — — 4
4	—	SrCl ²	— 0 — — 4	4	—	SrCl ²	— 2 — — 4	4	—	SrCl ²	— 1 — — 4
4	—	MnCl ²	— 2 — — 4	4	—	MnCl ²	— 0 — — 4	4	—	NaCl	— 1 — — 4
4	—	normales	— 2 — — 4	4	—	normales	— 0 — — 4	4	—	normales	— 1 — — 4
Inoculation avec tumeur B passant sur souris KCl depuis le 15 décembre 1907, le 22 juin 1908.				Inoculation avec tumeur B passant sur souris NaCl depuis le 15 décembre 1907, le 4 juin 1908.				Inoculation avec tumeur B passant sur souris MnCl ¹ depuis le 15 décembre 1907, le 5 juin 1908.			
4	souris	KCl	depuis le 1 ^{er} avril 08, 2 tum. sur 4	4	souris	NaCl	depuis 1 ^{er} avril 08, 3 tum. sur 4	4	souris	MnCl ²	depuis le 1 ^{er} avril 08, 3 tum. sur 4
4	—	NaCl	— 0 — — 4	4	—	KCl	— 2 — — 4	4	—	KCl	— 0 — — 4
4	—	SrCl ²	— 0 — — 4	4	—	SrCl ²	— 1 — — 4	4	—	SrCl ²	— 1 — — 4
4	—	CaCl ²	— 0 — — 4	4	—	CaCl ²	— 1 — — 4	4	—	CaCl ²	— 1 — — 4
4	—	MnCl ²	— 0 — — 4	4	—	MnCl ²	— 2 — — 4	4	—	NaCl	— 0 — — 4
4	—	normales	— 0 — — 4	4	—	normales	— 3 — — 4	4	—	normales	— 2 — — 4

III. — DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

Inoculation avec tumeur B, passant sur souris BaCl², depuis le 29 octobre 08, le 14 décembre 08.

5 souris BaCl ² depuis le 5 octob. 08, 3 tum. sur 5	
5 — SrCl ² — — — 1 — — 5	
5 — NaCl — — — 1 — — 5	
5 — normales — — — 3 — — 5	

Inoculation avec tumeur B passant sur souris NaCl depuis le 29 octobre 08, le 12 décembre 08.

4 souris NaCl depuis le 5 octob. 08, 1 tum. sur 4	
4 — SrCl ² — — — 1 — — 4	
4 — BaCl ² — — — 1 — — 4	
4 — témoins — — — 3 — — 4	

Inoculation avec tumeur B passant sur souris BaCl² depuis le 29 octobre 1908, le 23 février 1909.

4 souris BaCl ² depuis le 13 déc. 08, 3 tum. sur 4	
4 — SrCl ² — — — 2 — — 4	
4 — NaCl — — — 2 — — 4	
4 — normales — — — 1 — — 4	

Inoculation avec tumeur B passant sur souris NaCl depuis le 29 octobre 1907, le 24 février 1909.

4 souris NaCl depuis le 13 déc. 08, 3 tum. sur 4	
4 — SrCl ² — — — 0 — — 4	
4 — BaCl ² — — — 1 — — 4	
4 — normales — — — 2 — — 4	

Inoculation avec tumeur B passant sur souris BaCl² depuis le 29 octobre 1908, le 1^{er} avril 1909.

5 souris BaCl ² depuis le 10 janv. 09, 2 tum. sur 5	
5 — SrCl ² — — — 1 — — 5	
5 — NaCl — — — 0 — — 5	
5 — normales — — — 2 — — 5	

Inoculation avec tumeur B passant sur souris NaCl depuis le 29 octobre 1908, le 2 avril 1909.

5 souris NaCl depuis le 10 janv. 09, 2 tum. sur 5	
5 — SrCl ² — — — 2 — — 5	
5 — BaCl ² — — — 1 — — 5	
5 — normales — — — 2 — — 5	

Inoculation avec tumeur B passant sur souris BaCl² depuis le 29 octobre 1908, le 7 mai 1909.

5 souris BaCl ² depuis le 12 fév. 09, 4 tum. sur 5	
5 — SrCl ² — — — 1 — — 5	
5 — NaCl — — — 3 — — 5	
5 — normales — — — 0 — — 5	

Inoculation avec tumeur B passant sur souris NaCl depuis le 29 octobre 1908, le 7 mai 1909.

5 souris NaCl depuis le 12 fév. 09, 3 tum. sur 5	
5 — SrCl ² — — — 2 — — 5	
5 — BaCl ² — — — 2 — — 5	
5 — normales — — — 0 — — 5	

et même à ceux qui ont l'influence empêchante la plus marquée.

B. Est-ce que les tumeurs qui ont été acclimatées à un sel déterminé se laissent moins bien transplanter sur des souris alimentées avec un sel différent?

Comme le montrent les tableaux, ces expériences ont donné des résultats moins concluants. D'une façon générale, on peut dire que la tumeur B acclimatée à un sel déterminé passe avec un pourcentage moindre sur des souris dont l'organisme est saturé par un sel différent, quel que soit ce sel.

Influence du chlorure de sodium sur le développement des tumeurs. — Adaptation de la tumeur à ce sel après passages successifs. — Inoculation de cette tumeur à des souris alimentées avec des sels différents.

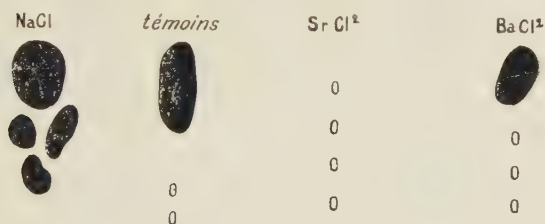
Inoculation avec la tumeur -B passant sur souris NaCl, depuis le 25 octobre.

Le 12 décembre. — Résultats au bout de 1 mois.



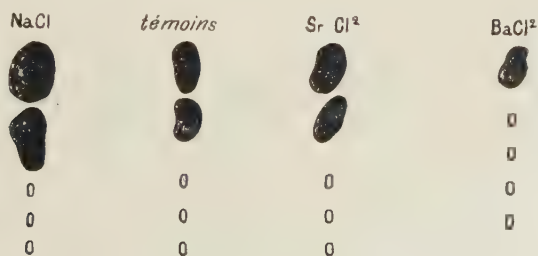
Inoculation avec la tumeur B sur souris NaCl, depuis le 29 octobre.

Le 24 février. — Résultats au bout de 1 mois.



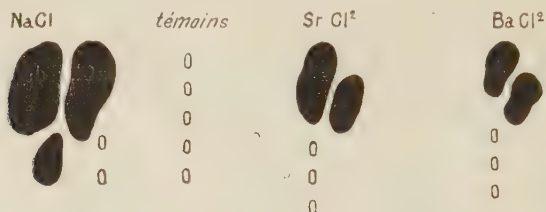
Inoculation avec la tumeur B passant sur souris NaCl, depuis le 25 octobre.

Le 2 avril. — Résultats au bout de 1 mois.



Inoculation avec la tumeur B, passant sur souris NaCl, depuis le 25 octobre.

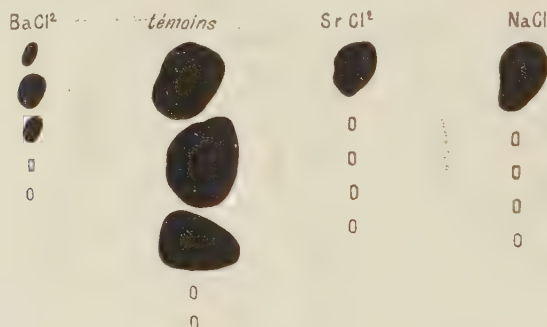
Le 7 mai. — Résultats au bout de 1 mois.



Influence du chlorure de baryum sur le développement des tumeurs. — Adaptation de la tumeur à ce sel après passages successifs. — Inoculation de cette tumeur à des souris alimentées avec des sels différents.

Inoculation avec tumeur B sur souris BaCl² depuis le 29 octobre.

Le 14 décembre. — Résultats au bout de 1 mois.



Inoculation avec tumeur B, passant sur souris BaCl², depuis le 29 octobre.

Le 23 février. — Résultats au bout de 1 mois.



Inoculation avec tumeur B, passant sur souris $BaCl^2$, depuis le 29 octobre.
Le 1^{er} avril. — Résultats au bout de 1 mois.

$BaCl^2$	<i>témoins</i>	$Sr Cl^2$	$NaCl$
			0
		0	0
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0

Inoculation avec tumeur B, passant sur souris $BaCl^2$, depuis le 29 octobre.
Le 7 mai. — Résultats au bout de 1 mois.

$BaCl^2$	<i>témoins</i>	$Sr Cl^2$	$NaCl$
	0		
	0	0	
	0	0	
0	0	0	0
			0

On peut voir dans les tableaux les résultats des inoculations des tumeurs acclimatées au chlorure de sodium et au chlorure de baryum, sur des souris alimentées avec d'autres sels. Dans ces expériences, les conclusions sont nettes : les tumeurs adaptées à un sel déterminé se laissent moins bien transplanter sur des souris alimentées avec un sel différent. Mais nous avons constaté, dans nos résultats, des variations qui peuvent s'expliquer, soit par le fait que dans nos expériences les souris n'avaient peut-être pas toutes ingéré en même quantité les solutions salines qu'on leur donnait, soit par le fait que l'adaptation des tumeurs à leurs sels respectifs n'était pas suffisante.

Nos constatations suffisent en tout cas à expliquer les difficultés que rencontrent les expérimentateurs, au début des inoculations d'une tumeur aux souris d'un pays différent et la possi-

bilité pour eux d'adapter peu à peu cette tumeur à ces souris. Les variations du régime alimentaire, par des teneurs différentes en sels, doivent en être la cause.

ACTION FAVORISANTE DES SELS DE POTASSIUM SUR LE DÉVELOPPEMENT DES TUMEURS

Au cours de ces expériences, nous avons pu nous rendre compte que le chlorure de potassium avait une influence favorisante sur le développement des tumeurs. Nous avons vu qu'il en était de même pour d'autres sels de potassium, tels que l'iodure, le phosphate, l'azotate, le carbonate et le sulfate.

Le potassium aurait donc la propriété d'activer la croissance des tumeurs.

Le tableau ci-joint montre que les divers lots de souris alimentées à partir de la date d'inoculation avec différents sels de potassium ont des tumeurs plus grosses que celles des souris témoins.

Influence des sels de potassium sur le développement des tumeurs.

Souris inoculées le 2 octobre 1909, avec la tumeur B et alimentées avec les solutions de sels de potassium de 5/1.000 à partir de cette date.

Résultats au bout de 15 jours.



Cette constatation serait en accord avec les résultats de Beebe. Des analyses chimiques lui ont montré que la proportion de potassium était plus grande dans les tumeurs en activité de crois-

sance que dans les tumeurs en dégénérescence. Le potassium serait donc le corps qui leur serait le plus utile pour se développer rapidement.

Cette notion de l'influence favorisante du potassium sur le développement des tumeurs pourrait, semble-t-il, entraîner une tentative d'application pratique chez les cancéreux. En supprimant le plus possible dans leur alimentation tous les sels de potassium, et en leur faisant ingérer de grandes quantités d'eaux chlorurées sodiques, puisque le chlorure de sodium a une action empêchante (nous ne pouvons pas penser au chlorure de baryum à cause de sa toxicité), on arriverait peut-être à ralentir la rapidité de croissance de la tumeur. Ce serait un essai à tenter.

Ce fait doit attirer aussi l'attention sur la prudence avec laquelle il faut employer l'iodure de potassium et le chlorate de potassium dans le traitement des lésions buccales pour lesquelles le diagnostic différentiel entre la syphilis et le cancer n'a pu être fait.

ANALYSE CHIMIQUE DES TUMEURS

Les résultats de Beebe nous ont amené à nous demander si les sels, qui dans nos expériences, entraient dans l'alimentation des souris et avaient une influence sur le développement des tumeurs étaient fixés par elles. Est-ce que les tumeurs qui, sous l'influence des sels de potassium, se sont développées plus rapidement que celles des souris témoins, contiennent dans leurs tissus une proportion de potassium plus grande que ces dernières? Est-ce que les tumeurs qui, sous l'influence des sels de baryum et de sodium, se sont développées moins rapidement que celles des souris témoins contiennent dans leurs tissus plus de baryum et de sodium que ces dernières?

M. Piettre a bien voulu se charger de faire l'analyse chimique de tumeurs de souris qui, pendant quarante jours, à partir de la date de l'inoculation, ont été alimentées avec différents sels. Il y avait un lot de souris alimentées avec le KCl , un lot avec le $BaCl^2$, 1 lot avec le $NaCl$ et 1 lot de souris témoins.

Nous le prions de recevoir ici nos vifs remerciements d'avoir effectué pour nous ce travail délicat.

Voici le protocole de ses analyses :

TÉMOINS.

Matière humide : 15,055.

Eau : 12,198. Eau pour 100 : 81,04.

Matière sèche : 2,857.

Cendres faites par calcination à basse température des 2,857 de matière sèche.

Dosage du Cl : on lessive les cendres avec de l'eau distillée et on fait un volume de 125 c. c.

Pour 75 c. c. de cette liqueur on recueille et pèse : 0 gr., 0196 de AgCl, ce qui fait 0,00799 de NaCl, et pour les 125 c. c. : 0,0133.

Donc, 100 gr. de matière sèche, contiennent 0,465 de NaCl, et 100 gr. de matière humide, contiennent 0,088 de NaCl.

INGESTION DE BaCl².

Matière humide : 7,880.

Eau : 6,400. Eau pour 100 : 81,23.

Matière sèche : 1,480.

Cendres faites sur les 1 gr., 480 de matière sèche. On reprend par l'acide nitrique : aucun résidu. On fait un volume de 125 c. c.

Recherche du baryum sur 75 c. c., néant.

INGESTION DE NaCl.

Matière humide : 5,480.

Eau : 1,035. Eau pour 100 : 81,11.

Matière sèche : 1,035.

Cendres faites sur la matière sèche : 1,035 à basse température.

Dosage du chlore. On lessive les cendres avec de l'eau distillée et on fait un volume de 125 c.c.

Pour 75 c. c. de cette liqueur on recueille et pèse 0,0075 de AgCl, ce qui fait 0,0036 de NaCl et pour les 125 c. c., 0,0051.

Donc, 100 gr. de matière sèche contiennent 0,492 de NaCl, et 100 gr. de matière humide contiennent 0,093 de NaCl.

Dosage du potassium : 40 c. c. de la liqueur sont utilisés pour le dosage du potassium. On recueille et pèse le chloroplatinate de potassium. PtCl⁴ 2HCl : 0,0157.

Les 125 c. c. de liqueur, contiennent 0,0081 de potassium, ce qui fait 0,002527 de potassium.

Donc pour 100 gr. de matière sèche : 0,782 de potassium.

Et pour 100 gr. de matière humide : 0,147 de potassium.

INGESTION DE KCl.

Matière humide : 25,7.

Eau : 21,220. Eau pour 100 : 82,56.

Matière sèche : 4,480.

Cendres à basse température. On fait un volume de 125 c. c.

Dosage du chlore sur 75 c. c. de cette liqueur, on recueille et pèse 0,0401 de AgCl, ce qui fait 0,01636 de NaCl.

Donc, pour 100 gr. de matière sèche : 0,607 de NaCl, pour 100 gr. de matière humide : 0,105 de NaCl.

Dosage du potassium. On recueille et pèse PtCl⁴ 2HCl, dans ses 50 c. c. de liqueur.

PtCl⁴ 2HCl : 0,083.

Ce qui fait : 0,01336 en potassium.

Donc, pour 100 gr. de matière sèche : 0,745 de K, pour 100 gr. de matière humide : 0,129 de K.

Il résulte de ces analyses :

1° Que la teneur en eau des tumeurs est invariable et la moyenne de cette teneur en eau est égale à 81,48 0/0 ;

2° La teneur en NaCl est la même, aux erreurs d'expériences près. Dans l'expérience avec KCl, légère augmentation du NaCl (0,607) qui tient sans doute à une plus grande quantité de sang dans les tumeurs ;

3° La teneur en potassium est sensiblement la même : 0,782 et 0,745 ;

4° La présence du baryum n'a pas été constatée dans les tumeurs des souris qui avaient ingéré du chlorure de baryum.

Ces sels n'agissent donc pas sur le développement des tumeurs en se fixant dans leurs tissus.

Ces résultats au point de vue du potassium paraissent en désaccord avec ceux de Beebe. Peut-être cela tient-il à ce que nos analyses ont été faites sur des poids de tumeurs très réduits. Il est possible qu'on arrive à des conclusions différentes en opérant sur des masses cancéreuses plus considérables.

On peut, en tout cas, tirer de ces recherches les conclusions suivantes :

1° La tumeur B, qui est inoculée à des souris normales avec des succès de 90 à 100 0/0, ne passe plus qu'avec un pourcentage inférieur à 50 0/0 sur des souris soumises pendant 3 ou 4 mois au moins à un régime alimentaire salin différent ;

2° La tumeur B peut s'adapter peu à peu à un régime salin déterminé. Diminuée dans les premiers passages, la proportion des succès augmente à mesure que la tumeur est transplantée sur des souris alimentées avec un même sel, mais, à part quelques exceptions, elle n'est pas aussi élevée que celle obtenue par l'inoculation de la tumeur B originelle sur des souris normales ;

3° Certains sels, comme le chlorure de sodium et le chlorure de baryum, ont une influence défavorable sur le développement des tumeurs ;

4° Les sels de potassium ont une influence favorable sur le développement des tumeurs.

CONCLUSIONS

PREMIÈRE PARTIE. — *Quelques recherches sur l'étiologie du cancer spontané.* — Les observations que nous avons faites appuient l'hypothèse de Borrel sur le rôle probable des ectoparasites dans la propagation des tumeurs de la souris :

1° Echec dans les essais d'infection par le tube digestif;

2° Prédominance des cas d'adénocarcinome à l'aîne et à l'aiselle (54 0/0 et 15 0/0) dans les deux régions où les ectoparasites sont en plus grande quantité;

3° Prédominance des cas de cancer à l'automne et au printemps, aux deux époques où la pullulation des parasites atteint son apogée;

4° Nous avons établi que l'infection à spirilles prédispose les souris au cancer spontané.

DEUXIÈME PARTIE. — *Quelques recherches sur le cancer expérimental.* — 1° La tumeur B, qui est inoculée à des souris normales avec des succès de 90 à 10 0/0, ne passe plus qu'avec un pourcentage inférieur à 50 0/0 sur des souris soumises pendant trois ou quatre mois, au moins, à un régime alimentaire salin différent;

2° La tumeur B peut s'adapter peu à peu à un régime salin déterminé. Diminuée dans les premiers passages, la proportion des succès augmente à mesure que la tumeur est transplantée sur des souris alimentées avec un même sel, mais, à part quelques exceptions, elle n'est pas aussi élevée que celle obtenue par l'inoculation de la tumeur B origine sur des souris normales;

3° Certains sels, comme le chlorure de sodium et surtout le

chlorure de baryum, ont une influence défavorable sur le développement des tumeurs.

4° Les sels de potassium ont une influence favorable sur le développement des tumeurs

Vu : *Le Président de la thèse,*

A. CHAUFFARD.

Vu : *Le Doyen,*

LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD.

TRAVAUX CITÉS

- BORREL. — *Le Problème du Cancer*, 1907.
- MORAU. — *Soc. de Biologie*, 1891; *C. R. Acad. Sciences*, 3 juillet 1893; *Archives gén. médecine et d'anat. path.*, 1894.
- MICHAËLIS. — *Zeitsch. f. Krebsforschung*, t. IV, p. 1.
- LÉO LOEB. — *Centrabl. f. Bakter.*, I., Origin., t. XXXVII.
- GAYLORD et CROWES. — *Journ. of American medic. Association*, 5 janvier 1907.
- HAALAND. — *Ann. Inst. Pasteur*, t. XIX, 1905, p. 129.
- MORAU. — *Loc. cit.*
- BORREL. — *In Roux, Bull. Acad. Méd.*, 24 juillet 1906; *C. R. Soc. Biologie*, 2 février 1907.
- REGAUD. — *C. R. Soc. Biologie*, t. LXII, 1907, p. 194.
- BRUMPT. — Communication orale, *In BORREL, Problème du cancer*, 1907.
- BRIDRE. — *C. R. Soc. Biologie*, 1909.
- BORREL. — *C. R. Soc. Biologie*, mai 1905.
- WENYON. — *Journ. of Hyg.*, t. VI, octobre 1906, p. 580.
- BREINL et KINGHORN. — *Liverpool school of trop. med.*, mem. XXI, 1906, p. 55.
- GAYLORD. — *Jour. of inf. Dis.*, t. IV, avril 1907, p. 155.
- GAYLORD. — *Berliner Klin. Woch.*, 28 déc. 1908.
- TYZZER. — *Proc. Soc. f. exper. Biol. a. Med.*, t. IV, 1907, p. 85.
- BASHFORD. — *IV th. annual report of the Imperial Cancer Research Fund*, Londres, 1906.
- BORREL. — *C. R. Soc. Biologie*, 21 novembre 1908; *C. R. Soc. Biologie*, 12 décembre 1908.
- EHRlich. — *Arb. a. d. K. Inst. f. exp. Therapie zu Frankfurt a. M.*, I, 1906.
- EHRlich. — *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung*, 1906, n° 7.
- BASHFORD. — *Loc. cit.*
- BASHFORD, MURRAY et BOWDEN. — *Proceed. of the R. Soc. Biol. Series*, t. LXXVIII, juin 1906.
- BASHFORD, MURRAY et CRAMER. — *Proceed. Roy. Soc. Biol. Series*, t. LXXIX, 1907.
- BORREL et HAALAND. — *C. R. Soc. Biologie*, 7 janvier 1905.
- HAALAND. — *Berlin. Klin. Woch.* 10 juin 1907, p. 713-719.
- BEEBE. — *Proceed. of the N. Y. pathol. Society*, oct. 1904, t. IV, f. 5, p. 105-114.